

Wspomaganie dietetyczne leczenia farmakologicznego pacjentów z łuszczycą

Dietary support of pharmacological psoriasis treatment

KATARZYNA GOŁĄBEK, BOŻENA REGULSKA-ILOW

Zakład Dietetyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Łuszczycą jest powszechnie występującą autoimmunologiczną chorobą zapalną. Farmakoterapia łuszczycy polega na leczeniu ogólnym i miejscowym. Do najczęściej stosowanych leków należą: immunosupresanty, Cyklosporyna, Metotrexat, leki biologiczne oraz analogi witaminy D. Zarówno leki, jak i dieta, mogą regulować lub blokować te same mechanizmy patogenetyczne. Odpowiednio zbilansowana dieta o ograniczonej wartości energetycznej, oparta o produkty naturalne, bogata w substancje aktywne, może wspomagać farmakoterapię. Na podstawie danych pochodzących z dostępnego piśmiennictwa, podstawowa interwencja dietetyczna, w połączeniu z regularną aktywnością fizyczną, proponowana pacjentom z łuszczycą powinna prowadzić do utraty masy ciała. Co więcej, łuszczycą jest związana z częstszym występowaniem: łuszczycowego zapalenia stawów, chorób metabolicznych, w tym cukrzycy, osteoporozy i innych chorób autoimmunologicznych, wymagających zastosowania odpowiedniej diety.

Słowa kluczowe: łuszczycą, dieta, farmakoterapia

Psoriasis is a common autoimmune inflammatory disease. Psoriasis pharmacotherapy includes general and local treatment. Immunosuppressive, cyclosporine, methotrexate, biologic drugs, and vitamin D analogues are commonly used. Both drugs and diet can regulate or inhibit similar pathogenesis mechanisms. A properly balanced, energy-restricted diet, based on natural products, rich in active substances, can support pharmacotherapy. Based on the available literature, it seems that the primary dietary intervention together with regular physical activity proposed to psoriatic patients should lead to weight loss. Moreover, psoriasis is associated with frequent occurrence of psoriatic arthritis, metabolic diseases, diabetes, osteoporosis and other autoimmune diseases which require additional dietary intervention.

Key words: psoriasis, diet, pharmacotherapy

© Hygeia Public Health 2017, 52(4): 335-342

www.h-ph.pl

Nadano: 23.06.2017

Zakwalifikowano do druku: 15.09.2017

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr Katarzyna Gołąbek

Zakład Dietetyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ul. Parkowa 34, 51-616 Wrocław

tel. 697 40 58 63, e-mail: katarzyna.golabek@umed.wroc.pl

Łuszczycą jest powszechnie występującą chorobą zapalną skóry o podłożu autoimmunologicznym. Dotyczy ok. 2% populacji świata [1]. W Europie jej rozpowszechnienie ocenia się na ok. 1-5%, w USA 4-6%, a w Afryce ok. 0-7% [2].

Umiarkowana i ciężka postać łuszczycy jest związana z częstszym występowaniem łuszczycowego zapalenia stawów, chorób metabolicznych [3], w tym cukrzycy [4], niealkoholowego stłuszczenia wątroby [5], przewlekłej choroby nerek [3] oraz innych chorób autoimmunologicznych [6].

Etiologia łuszczycy nie jest do końca poznana. Autorzy badań dotyczących łuszczycy wskazują, że istotny wpływ na wystąpienie choroby mają zaburzenia układu odpornościowego i wynikający z nich stan zapalny [7]. Występowanie łuszczycy związane jest także z predyspozycjami genetycznymi, np. ułokowanymi w tzw. PSORS (*several psoriasis susceptibi-*

lity regions) [8]. Choroba może wystąpić również na skutek urazów związanych z uszkodzeniem tkanek (tzw. objaw Köbnera) [9]. Do innych czynników sprzyjających rozwojowi choroby zaliczane są: przewlekły stres, zanieczyszczenie środowiska, styl życia, stan odżywienia i sposób żywienia [10, 11].

Najczęściej do oceny stopnia zaawansowania choroby i efektywności leczenia stosowane są wskaźniki takie, jak: odsetek powierzchni skóry objętej zmianami (*Body Surface Area – BSA*) oraz PASI score (*Psoriasis Area and Severity Index*) [12, 13].

Stan odżywienia i sposób żywienia pacjentów wpływa na przebieg choroby, jej nasilenie oraz odpowiedź organizmu na leczenie farmakologiczne [14, 15]. Nadmierna masa ciała jest związana z częstszym występowaniem choroby i jej powikłań [16, 17]. Odpowiednio dopasowana dieta może wspomagać stosowaną farmakoterapię, regulując stan zapalny

[18], niwelując niedobory pokarmowe wynikające ze stosowania leków [19, 20] czy regulując gospodarkę węglowodanową [21, 22] i lipidową organizmu [23].

Dietetyczne wspomaganie farmakoterapii łuszczycy skierowanej na regulację systemu interleukin

Większość leków stosowanych w terapii łuszczycy reguluje aktywność limfocytów T i wydzielanych przez nie interleukin (IL), indukujących chorobę. Tak działają leki biologiczne, Cyklosporyna i Metotreksat. Ustekinumab, jeden z leków biologicznych, obniża stężenie IL-12 i IL-23, przez regulację różnicowania Th1 i Th17 [24]. Cyklosporyna selektywnie blokuje funkcje limfocytów T i zmniejsza syntezę IL-2, przez blokadę kalcyneuryny aktywującej czynnik transkrypcyjny genów odpowiedzialnych za syntezę IL-2. Lek ten zmniejsza ekspresję genów IL-2, która aktywuje proliferację i dojrzewanie limfocytów T [25].

Al-Mutairi i wsp.[14] w prospektywnym randomizowanym badaniu z udziałem 262 pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą, stosujących leki biologiczne (Infliximabum, Etanercept, Adalimumab, Ustekinumab) obserwowali wpływ diety na skuteczność leczenia. U 131 osób z grupy badanej, zastosowano dietę poniżej 1000 kcal, zawierającą świeże i gotowane warzywa, ryż, chleb, niskokaloryczne owoce, odtłuszczone mleko i niskotłuszczowe produkty mleczne. W grupie kontrolnej nie zastosowano zmian dietetycznych. Po 24 tygodniach badania w grupie stosującej niskokaloryczną dietę, uzyskano statystycznie wyższą utratę masy ciała ($12,96 \pm 1,2$ kg vs. $-1,5 \pm 0,5$ kg), większy odsetek pacjentów, u których oceniono poprawę wartości wskaźnika PASI score na poziomie nie niższym niż 75% ($85,94\%$ vs. $59,37\%$) oraz niższe wartości BSA ($3,31 \pm 4,45\%$ vs. $8,17 \pm 6,93\%$) w porównaniu do grupy kontrolnej. Statystycznie, największą poprawę PASI score otrzymano w grupie badanych stosujących Ustekinumab. Wydaje się, iż zastosowanie diety redukcyjnej w celu utraty masy ciała ma działanie synergistyczne z lekami biologicznymi. Interwencja dietetyczna może mieć szczególnie znaczenie w leczeniu Ustekinumabem.

Cyklosporyna hamuje funkcje komórek T oraz wydzielanie prozapalnej IL-2. W randomizowanym badaniu z udziałem 61 otyłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, oceniono wpływ diety niskokalorycznej i zmniejszenia masy ciała na skuteczność terapii Cyklosporyną. W grupie badanej, oprócz leczenia Cyklosporyną w dawce $2,5$ mg/kg m.c./dzień, wprowadzono dietę o obniżonej wartości energetycznej. Wartość energetyczną całodzienniej racji pokarmowej, ustalono w odniesieniu do wartości wskaźnika BMI i płci. Zalecane wartości energetyczne diet dla badanych kobiet mieściły się w przedziale 1200-1500 kcal/d,

a dla mężczyzn 1300-1600 kcal/d. Założono strukturę energetyczną diety, w której 60% energii pochodziło z węglowodanów, 25% z tłuszczów i 15% z białka. Badanym zalecono spożywanie 3 posiłków, przy czym śniadanie zawierało chude mleko i chleb, obiad makaron lub ryż z dodatkiem warzywnym lub owocowym, a kolacja rybę, mięso lub nasiona roślin strączkowych z chlebem, warzywami lub owocami. Z diety wykluczono alkohol oraz sok grejpfrutowy, który przez modulację enzymów wątrobowych może przyczynić się do wzrostu stężenia Cyklosporyny we krwi. Dodatkowo w grupie badanej, wprowadzono aktywność fizyczną, nie krótszą niż 40 minut 4 razy w tygodniu. Po 24 tygodniach interwencji, w grupie badanej uzyskano istotnie wyższą utratę masy ciała ($7,0$ vs. $0,2\%$) oraz wyższy odsetek pacjentów, u których obserwowano poprawę PASI score na poziomie nie niższym niż 75%, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej tylko Cyklosporynę. U otyłych pacjentów z łuszczycą, zmniejszenie masy ciała wynikające z zastosowania diety niskoenergetycznej wpływało na skuteczniejsze leczenie niskimi dawkami Cyklosporyny. Wydaje się, że wprowadzenie takiej diety pozwala na zastosowanie niskich dawek leku, co może ograniczyć jego nefrotoksyczność [15].

Cyklosporyna, może także zwiększać ryzyko wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. W badaniu z udziałem 13 pacjentów z łuszczycą z prawidłowym ciśnieniem krwi, porównano wpływ diety niskosodowej i wysokosodowej na występowanie nadciśnienia tętniczego, w grupie chorych rozpoczynających leczenie Cyklosporyną. Czteromiesięczna terapia antybiotykiem nie wpłynęła na wzrost ciśnienia skurczowego (*systolic blood pressure* – SBP) i rozkurczowego (*diastolic blood pressure* – DBP) w okresie, gdy badani stosowali dietę niskosodową (podaż sodu 20 mmol/d). Zastosowanie diety wysokosodowej (350 mmol/d) u tych samych osób, istotnie wpłynęło na wzrost SBP i DBP. Według badaczy wzrost ciśnienia tętniczego podczas leczenia Cyklosporyną może mieć sodozależny charakter [26]. Zastosowanie diety niskosodowej u chorych z łuszczycą leczonych Cyklosporyną, wymaga jednak potwierdzenia w randomizowanych badaniach. Jeśli teza sodozależności zostanie potwierdzona, wydaje się, że zastosowanie diety niskosodowej będzie ograniczało efekty uboczne leczenia. Autorzy badań na modelu zwierzęcym zaobserwowali ponadto, iż wysokie spożycie soli z dietą może także wpływać na wzrost stężenia IL-17, zaangażowanej w proces zapalny i zaostrzać przebieg chorób autoimmunologicznych [27, 28]. W dostępnym piśmiennictwie istnieją przesłanki, że wysokosodowa dieta może mieć niekorzystny wpływ zarówno na przebieg choroby, jak i odpowiedź na leczenie. Zatem regulacja podaży sodu z dietą do prawidłowych wartości wyznaczonych przez normy

populacyjne, wydaje się być korzystną interwencją dietetyczną w grupie chorych z łuszczycą [26-28].

Główne działanie Metotreksatu stosowanego w leczeniu łuszczycy, związane jest z hamowaniem aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF-kB (*Nuklear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Czynniki NF-kB reguluje wydzielanie i ekspresję pro-zapalnych cytokin i czynników wzrostu [29, 30]. Podwyższone stężenie aktywnej ufosforylowanej formy tego czynnika, ma istotne znaczenie w patogenezie i rozwoju łuszczycy. Nadmierna aktywacja transkrypcji NF-kB, wpływa na zwiększone wydzielanie IL-6 i IL-8 w skórze chorego [31, 32]

Niskie dawki Metotreksatu (15-20 mg) stosowane przewlekłe, są relatywnie bezpieczne. Lek jednak wywołuje efekty uboczne. W prospektywnym badaniu z udziałem 150 pacjentów z łuszczycą, u 61% z nich zaobserwowano skutki uboczne leczenia. U 25% pacjentów obserwowano zaburzenia pracy wątroby, u 24% dysfunkcje ze strony przewodu pokarmowego (głównie nudności), a u 11% supresję komórek wytwarzanych przez szpik kostny. Zaburzenia te, mogą wpływać na zmniejszenie spożycia pokarmu, zmniejszone wchłanianie składników odżywczych, a tym samym powodować niedobory jakościowe. Dlatego niezbędnym wydaje się zastosowanie zbilansowanej diety zapewniającej podaż składników odżywczych zgodnych z zapotrzebowaniem [19].

W związku z tym, że Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, pacjenci z łuszczycą stosujący terapię farmakologiczną są narażeni na występowanie niedoboru tego składnika. Niedobór kwasu foliowego zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i demencji [20]. Pacjenci, stosujący przewlekłe niskie dawki Metotreksatu powinni przyjmować ok. 5 mg kwasu foliowego 2-5 razy w tygodniu [33]. Korzystny wpływ suplementacji tym składnikiem potwierdzono w badaniach randomizowanych [16].

Kolejnym, istotnym czynnikiem zapalnym w etiologii łuszczycy jest TNF- α (*tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu). W surowicy krwi osób z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów, obserwuje się jego wysokie stężenia [30]. Część leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy hamuje działanie TNF- α , np. Ustekinumab [34].

W badaniu z udziałem 126 pacjentów z nadmierną masą ciała i łuszczycowym zapaleniem stawów, rozpoczynających terapię inhibitorami TNF- α , oceniono wpływ zmniejszenia masy ciała na osiągnięcie minimalnej aktywności choroby (*Minimal Disease Activity* – MDA). W grupie 69 pacjentów zastosowano dietę o wartości energetycznej niższej o 30% od wartości zalecanej. Dzienna podaż energii nie przekraczała 1500 kcal, w tym 30-35% energii pochodziło z tłuszczów. Pacjentom zalecono spożycie 30 g błon-

nika pokarmowego dziennie oraz unikanie tłuszczów trans i cukrów prostych. Zgodność stosowanych diet z założeniami oceniano co miesiąc, na podstawie zapisu tygodniowego spożycia w dzienniczkach żywieniowych. Po 6 miesiącach badania zaobserwowano istotnie wyższy odsetek osób osiągających minimalną aktywność choroby w grupie badanej, w porównaniu do grupy kontrolnej, która otrzymała tylko ogólne zalecenia żywieniowe, jak: spożywanie 2 porcji owoców dziennie, 2 łyżek oliwy z oliwek, unikanie kwasów tłuszczowych nasyconych, zwiększanie spożycia warzyw i ryb. Niezależnie od rodzaju diety osoby, które zmniejszyły masę ciała o co najmniej 5% wyjściowej masy ciała osiągały częściej MDA niż osoby utrzymujące stałą masę ciała. Wraz ze wzrostem utraty masy ciała, wzrastał odsetek osób osiągających MDA. Wyniki badania wskazują, że zmniejszenie masy ciała u osób chorych z łuszczycą, jest czynnikiem wspomagającym leczenie farmaceutykami zmniejszającymi stężenia TNF- α . Wydaje się, że zastosowanie diety z ograniczeniem wartości energetycznej powinno stanowić podstawę terapii osób z łuszczycą [35].

Aktywność fizyczna również wpływa na obniżenie stężenia TNF- α , poprzez zmniejszenie jego wydzielania przez tkankę tłuszczową. Dodatkowo działa regulująco na występujące zaburzenia gospodarki hormonalnej pogłębiające stan zapalny. Wpływa na obniżanie stężenia krążącej leptyny i podwyższanie stężenia adiponektyny w organizmie chorych [36-38]. W badaniu z udziałem ok. 1200 osób, spośród których 400 chorowało na łuszczycę, zaobserwowano, że regularna aktywność fizyczna może zmniejszać ryzyko wystąpienia choroby i mieć pozytywny wpływ na jej przebieg [39]. Podobne wnioski otrzymano w badaniu NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) [40].

Stan zapalny wywołujący łuszczycę może być czynnikiem ryzyka wystąpienia osteoporozy [41]. U chorych z łuszczycą obserwuje się istotnie wyższe stężenia osteopontyny – biomarkera wczesnego rozpoznania osteoporozy. Wydzielają ją nie tylko komórki kostne (osteoblasty i osteoklasty), ale też zaangażowane w odpowiedź immunologiczną limfocyty typu T i B, komórki NK (*Natural Killer* – naturalni zabójcy), makrofagi i komórki dendrytyczne [42]. W badaniu Dreier i wsp. [43] obserwowano związek łuszczycy z częstszym występowaniem osteoporozy w grupie mężczyzn. Autorzy [41] metaanalizy badań przeprowadzonych w grupie chorych z łuszczycą, ocenili istotną, dodatnią korelację między zaostrzeniem choroby (wyższy PASI score), a wzrostem stężenia prozapalnego markera łuszczycy TNF- α . Wyższy PASI score był związany z większym pobudzeniem osteoklastów oraz wzrostem resorpcji składników odżywczych z kości. Wydaje się, że zbilansowana dieta pod względem

zawartości składników odżywczych, niezbędnych do prawidłowego kostnienia, takich jak: wapń, wit. D, K, C i pełnowartościowe białka, może korzystnie wpływać na układ kostno-stawowy osób z łuszczycą [41].

Dietetyczne wspomaganie farmakoterapii łuszczycy skierowanej na regulację proliferacji keratynocytów

Obok leczenia ogólnego, istotnym elementem terapii łuszczycy, jest leczenie miejscowe i fototerapia, które działają bezpośrednio na keratynocyty, hamując ich proliferację. W leczeniu łuszczycy w ramach prewencji hiperkalcemii, hiperkalcurii, nefropatii i obniżenia mineralizacji kości, zaleca się stosowanie analogów wit. D, np. kalcypotrolu. Są one szybciej metabolizowane w organizmie, jednakże zachowują przeciwłuszczycowe działanie wit. D [44]. Pomimo, że są one dedykowanym farmaceutykiem dla osób z łuszczycą, to w wielu badaniach ocenia się wpływ stosowania wit. D₃ na przebieg łuszczycy.

Wydaje się, że nie tylko suplementacja wit. D, ale również jej prawidłowa synteza skórna, wynikająca z odpowiedniego nasłonecznienia skóry, może pozytywnie wpływać na przebieg łuszczycy. W badaniu Osmancevic i wsp. [45] obserwowano wpływ zmiany klimatu na biochemiczne parametry 20 pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą. Zwiększona ekspozycja skóry na promienie słoneczne, przyczyniła się do redukcji PASI score o 72,8%. We krwi pacjentów, zaobserwowano wzrost stężenia wit. D₃, poprawę profilu lipidowego oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Wydaje się, że odpowiedni poziom nasłonecznienia skóry wpływa, nie tylko na modyfikację proliferacji keratynocytów, ale też reguluje gospodarkę węglowodanową i lipidową chorych z łuszczycą.

W badaniu z udziałem mieszkańców Walencji, u osób z łuszczycą, obserwowano większe niedobory wit. D niż w grupie osób zdrowych. Dodatkowo osoby te, były narażone na wyższe ryzyko dyslipidemii i zespołu metabolicznego [46]. Wyniki badań dotyczące wpływu wit. D na przebieg i występowanie łuszczycy są niejednoznaczne.

W kohortowym badaniu przeprowadzonym wśród pielęgniarek w USA, obserwowano brak zależności pomiędzy spożyciem wit. D, a ryzykiem wystąpienia incydentów łuszczycy [47]. Jednakże w badaniach dotyczących suplementacji tym związkiem, oceniono jej korzystny wpływ na przebieg choroby. Finamor i wsp. [48] w pilotażowym badaniu zauważyli, że sześciomiesięczna terapia wysokimi dawkami wit. D₃ (35 000 IU/d) wpłynęła na poprawę PASI score u wszystkich badanych (9 osób). W badaniu Gaal i wsp. [49] natomiast zaobserwowano korzystny wpływ suplementacji 0,25 µg/d 1-OH D₃ przez okres

6 miesięcy, na regulację odpowiedzi immunologicznej w grupie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Podobne wyniki otrzymano w badaniu Perezet i wsp. [50]. U 88% pacjentów otrzymujących 0,5 µg/d kalcypotrolu odnotowano poprawę klinicznych symptomów łuszczycy.

Wspomaganie leczenia insulinooporności

U chorych z łuszczycą, częściej w porównaniu do osób zdrowych, obserwuje się występowanie insulinooporności. Insulinooporność sprzyja wysokim stężeniom glukozy we krwi [51]. Hiperglikemia zwiększa ekspresję pozapalnych genów limfocytów T, które wytwarzają IL-6 i IL-17 zaangażowane w patogenezę łuszczycy [52]. Łuszczycą jest związana z wyższym ryzykiem wystąpienia cukrzycy. Metformina i pochodne tiazolidynoidu (TLZ), stosowane u chorych z cukrzycą, oprócz działania hipoglikemizującego, działają antyproliferacyjnie i przeciwzapalnie. W badaniu kohortowym z udziałem 1 659 727 Tajwańczyków, zaobserwowano częstsze występowanie pierwszego incydentu łuszczycy w grupie chorych z cukrzycą w porównaniu do grupy kontrolnej. Stosowanie insuliny zwiększało ryzyko wystąpienia łuszczycy. Ponadto u osób regularnie przyjmujących insulinę, obserwowano wyższe ryzyko wystąpienia łuszczycy w porównaniu do osób przyjmujących ją nieregularnie. Jednakże, w grupie osób regularnie zażywających leki hipoglikemizujące (Metforminę, TZD) obserwowano zmniejszone ryzyko wystąpienia łuszczycy, w porównaniu do grupy chorych z cukrzycą stosujących te leki nieregularnie. Regularne stosowanie leku TZD było związane z niższym ryzykiem wystąpienia łuszczycy w grupie osób z cukrzycą, które nie stosowały nigdy insuliny [21].

Diety niskoenergetyczne przyczyniają się do utraty masy ciała. Wpływają na poprawę efektywności terapii i polepszają odpowiedź na leczenie farmakologiczne. Najnowsze próby ustalenia diety wspomagającej leczenie łuszczycy lekami biologicznymi dotyczą również diet ketogennych. Autorzy analizy przypadku 40-letniej kobiety z łuszczycą skóry, stawów, otyłością i zespołem metabolicznym założyli, że wykorzystanie wysokobiałkowej diety ketogennej o bardzo niskiej wartości energetycznej, podawanej przez sondę nosowo-żołądkową, może wspomagać leczenie powikłanych metabolicznie chorych z łuszczycą. Dwa czterotygodniowe cykle diety ketogennej, przerywane 6 tygodniowym okresem doustnej niskokalorycznej (1200 kcal/dzień), normobiałkowej diety, wpłynęły na: zmniejszenie wartości PASI score o ponad 80%, zmniejszenie odsetka skóry objętej chorobą (z 10 do 1%) oraz obniżenie do minimum Dermatologicznego Wskaźnika Jakości Życia (*Dermatology Quality of Life Index* – DLQI). Obserwowano również zmniejszenie

masy ciała (o 24,6 kg), obwodu talii (o 19 cm) i wartości wskaźnika WHR (o 0,06 jednostek). Okresy diety ketogennej skutkowały zmniejszeniem wartości wskaźnika insulinooporności HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*), stężenia insuliny oraz glukozy. Zasadność zastosowania diety ketogennej u chorych z powikłaniami metabolicznymi i z łuszczycą wymaga dalszych badań [22].

Na podstawie wyników badań można uznać, że wyrównanie stężenia glukozy we krwi i obniżenie do prawidłowych wartości stężenia insuliny, może pozytywnie wpływać na zmniejszenie ryzyka wystąpienia łuszczycy i polepszenie odpowiedzi na leczenie.

Wspomaganie leczenia chorób sercowo-naczyniowych związanych ze stresem oksydacyjnym

Wśród badanych pacjentów z łuszczycą, częściej niż wśród populacji osób zdrowych, obserwuje się występowanie czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, jak: nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie białka CRP (białko ostrej fazy) i otyłość [3, 53, 54]. W badaniu Holzer i wsp. [55], z udziałem chorych z łuszczycą, częściej rozpoznawano nieprawidłowy profil lipidowy, podwyższone stężenie trójglicerydów (TG) i znacząco obniżone stężenia cząsteczek HDL w grupie badanej w porównaniu do osób zdrowych. W grupie badanej stosującej zarówno leki biologiczne, Metotreksat oraz fototerapię zaobserwowano, że leczenie łuszczycy wpływa na zwiększenie zdolności przenoszenia cholesterolu przez cząsteczki HDL, co ujemnie korelowało z PASI score.

Nieprawidłowe pobudzenie układu immunologicznego oraz nieprawidłowa dieta, zwiększają poziom stresu oksydacyjnego. U chorych z łuszczycą obserwowano, obniżone stężenia seleniu oraz obniżoną aktywność selenozależnej peroksydazy glutationowej w krwi badanych. Nieprawidłowości te korelowały ze stopniem zaawansowania i czasem trwania choroby [56]. Wprowadzenie doustnej suplementacji składników o działaniu przeciwoksydacyjnym (50 mg/d koenzymu Q 10, 50 mg/d wit. E, 48 µg/d seleniu), u 58 chorych z łuszczycą, przyczyniło się do zmniejszenia wartości PASI score wynikającej z normalizacji stężeń markerów stresu oksydacyjnego. Wydaje się, że taka suplementacja, zwiększająca potencjał antyoksydacyjny diety, może skutecznie wspomagać leczenie łuszczycy [18].

Kwasy omega-3 oprócz tego, że są substratami substancji o działaniu przeciwzapalnym, to regulują ekspresję genów, w skutek czego obniża się produkcja prozapalnych cytokin i białek adhezyjnych oraz zmienia się ekspresja enzymów wytwarzających prozapalne eikozanoidy. Dlatego też, niektórzy badacze obserwowali poprawę stanu skóry u pacjentów spożywających tłuste ryby morskie, będące ich źródłem [57].

Autorzy przeglądu 15 badań dotyczących doustnej suplementacji diety kwasami omega-3, wśród chorych z łuszczycą, zaobserwowali jej pozytywny wpływ na przebieg choroby w 12 badaniach. W 3 z nich nie uzyskano żadnych korzystnych zmian [58].

W obserwacyjnym badaniu Balbas i wsp. [59], oceniono pozytywny wpływ suplementacji 640 mg mieszaniny kwasów EPA (kwas eikozapentaenowy) i DHA (kwas dokozaheksaenowy) oraz ekstraktów z tymianku (100 mg), liści oliwnych (100 mg), zielonej herbaty (40 mg) oraz 7,5 mg cynku i 27,5 mg seleniu, na istotną poprawę PASI score, NAPSİ score (*Nail Psoriasis Severity Index*) oraz poprawę wartości wskaźnika DLQI, w grupie osób z łagodną i umiarkowaną łuszczycą plackowatą, leczonych analogiem wit. D₃, Takalcitolem.

Korzystne działanie terapeutyczne dożylnie podanej kwasów omega-3 potwierdzono klinicznie [60]. W randomizowanym badaniu Mayser i wsp. [61], obserwowano istotne obniżenie wartości PASI score w grupie pacjentów z łuszczycą, otrzymujących codziennie 4,2 g mieszaniny kwasów EPA i DHA w okresie 14 dni.

Ocena zawartości kwasów tłuszczowych z rodziny n-6 i n-3 w siedmiu całodziennych racjach pokarmowych chorych z łuszczycą, wykazała wyższe zawartości kwasów n-6 i niższe n-3 w racjach pokarmowych osób z łuszczycą, w porównaniu do osób zdrowych. Nieprawidłowe zawartości tych składników odżywczych były skorelowane z zwiększonym PASI score [62].

Wydaje się, że wyrównanie stosunku kwasów n-6/n-3 w dietach pacjentów z łuszczycą, przez zmniejszenie spożycia produktów bogatych w kwasy omega-6, szczególnie kwasu arachidonowego oraz zwiększenie podaży kwasów omega-3, może korzystnie wpłynąć na zmniejszenie stanu zapalnego związanego również ze stresem oksydacyjnym.

Wspomaganie leczenia otyłości

U osób otyłych, częściej niż u osób zdrowych, rozpoznaje się zespół metaboliczny i łuszczycę [63]. Wartości wskaźnika BMI dodatkowo korelują z wystąpieniem łuszczycy [5]. Autorzy randomizowanych badań klinicznych potwierdzają, że redukcja masy ciała wpływa na zmniejszenie symptomów łuszczycy [16]. U otyłych, po operacjach bariatrycznych powodujących utratę masy ciała, obserwowano złagodzenie przebiegu choroby oraz lepszą odpowiedź na leczenie [64]. Nadmiar tkanki tłuszczowej wzmacnia wydzielanie IL-1B, IL-6 i TNF-α, zwiększających ryzyko wystąpienia łuszczycy i chorób sercowo-naczyniowych [65].

W randomizowanym badaniu z udziałem 44 otyłych pacjentów z łuszczycą, zastosowanie diety niskoenergetycznej (ograniczenie 20 kcal/kg/n.m.c./d),

wzbogaconej kwasami n-3 (2,6 g/d), wpłynęło na zmniejszenie wartości PASI score i wskaźnika DLQI. W grupie badanej w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, uzyskano istotny spadek masy ciała, zmniejszenie obwodu pasa, obniżenie stężenia trójglicerydów, stężenia całkowitego cholesterolu i stosunku kwasów tłuszczowych n-6/n-3. Zastosowanie diety poprawiło odpowiedź na leczenie w grupie osób stosujących Cyklosporynę, Metotreksat i leki biologiczne [23].

W badaniu Jansenn i wsp. [17] wykazano, iż efektywna utrata masy ciała uzyskana wskutek zastosowania diety niskoenergetycznej (1200 kcal/dzień) przez 8 tygodni wpłynęła na zmniejszenie wartości PASI score i poprawę jakości życia określonej przez wskaźnik DLQI w grupie chorych z łuszczycą.

Wydaje się, że dieta śródziemnomorska, z jej potwierdzonymi przeciwzapalnymi właściwościami, może okazać się użyteczna dla pacjentów z łuszczycą. W badaniu oceniono zbieżności zwyczajów żywieniowych 62 pacjentów z łuszczycą z założeniami diety śródziemnomorskiej, na podstawie wyniku punktowego otrzymanego z kwestionariusza stosowanego w badaniu PREDIMED (*Prevention with Mediterranean Diet*). Oceniono, że osoby z łuszczycą stosowały diety istotnie mniej zbliżone do diety śródziemnomorskiej (niższe wyniki punktowe) w porównaniu do osób zdrowych. Ponadto, niższy poziom podobieństwa do diety śródziemnomorskiej był związany z wyższą wartością PASI score i stężeniem CRP. Spożywanie oliwy z oliwek, owoców, warzyw, roślin strączkowych, ryb i orzechów ujemnie korelowało z wartością PASI score [66].

Połączenie dietoterapii z wsparciem z obszarów psychologii i motywacji, wpływa pozytywnie na uzyskanie wyższej utraty masy ciała. W badaniu Gerdes i wsp. [67] wykazano, że zaplanowany program żywieniowy, połączony z pracą z zakresu coachingu, wsparciem lekarza, konsultacjami online oraz systemem kontroli, wpłynął pozytywnie na uzyskanie większej utraty masy ciała w grupie pacjentów z łuszczycą, w porównaniu do chorych stosujących dietę bez uzyskanej pomocy psychologicznej.

Podsumowanie

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa wydaje się, że podstawowym działaniem wspomagającym leczenie farmakologiczne, proponowanym chorym

z łuszczycą jest interwencja dietetyczna prowadząca do utraty masy ciała. Utrata masy ciała powinna wynikać z zastosowania zbilansowanej diety o obniżonej wartości energetycznej [14-16, 23, 35, 64], regularnej aktywności fizycznej [39, 40] oraz wsparcia psychologicznego [67]. Rygorystyczne strategie dietetyczne przedstawione w pracy [14, 17, 22], wymagają nadzoru lekarza i dietetyka w procesie utraty masy ciała przez pacjenta. Nieodpowiednie zbilansowanie takich diet, może wpłynąć na pogorszenie stanu pacjenta. Redukcja tkanki tłuszczowej w grupie chorych związana jest z obniżeniem stężeń markerów zapalnych i przekłada się na złagodzenie objawów choroby [68].

Na podstawie dostępnych wyników badań można stwierdzić, że suplementacja wit. D i antyoksydantami (Se, Q 10, wit. E), może nieść korzyści dla chorych z łuszczycą [18, 45, 48, 49, 56]. Dieta śródziemnomorska oparta na naturalnych produktach, cechująca się prawidłowym stosunkiem kwasów tłuszczowych n-6/n-3, wysoką zawartością wit. D i antyoksydantów, wydaje się być dobrym wzorem diety dla chorych z łuszczycą [66].

Istnieją przesłanki wskazujące na korzystne działanie interwencji farmakologicznej i dietetycznej skutkującej obniżeniem glikemii i insulinemii poposiłkowej. Wydaje się, że zastosowanie Metforminy i diet z ograniczeniem węglowodanów, a w szczególności cukrów prostych może nieść korzyści w leczeniu osób z łuszczycą [21, 22].

Proponowane jadłospisy dla chorych z łuszczycą powinny zapobiegać niedoborom składników odżywczych i zmniejszać ryzyko wystąpienia lub pogłębienia towarzyszących chorób metabolicznych i osteoporozy. U chorych leczonych farmakologicznie, obserwowane są liczne niedobory pokarmowe [19, 33, 46, 56, 69]. Nieprawidłowo zbilansowana dieta może zmniejszać odpowiedź na leczenie i dodatkowo pogłębiać skutki uboczne choroby. Dostarczenie wraz z dietą niezbędnych składników odżywczych, witamin i minerałów wydaje się być kluczowym elementem wspomagania farmakoterapii łuszczycy.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013, 133(2): 377-385.
2. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001, 26(4): 314-320.
3. Gisondi P, Galvan A, Idolazzi L, Girolomoni G. Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. *Front Med* 2015, 2: 1.
4. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013, 149(1): 84-91.
5. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009, 51(4): 758-764.
6. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KY, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67(5): 924-930.
7. Qin S, Wen J, Bai XC, et al. Endogenous n-3 polyunsaturated fatty acids protect against imiquimod-induced psoriasis-like inflammation via IL-17/IL-23 axis. *Mol Med Rep* 2014, 9(6): 2097-2104.
8. Hüffmeier U, Lascorz J, Becker T, et al. Characterisation of psoriasis susceptibility locus 6 (PSORS6) in patients with early onset psoriasis and evidence for interaction with PSORS1. *J Med Genet* 2009, 46(11): 736-744.
9. Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clin Rheumatol* 2014, 33(5): 601-608.
10. Pietrzak A, Janowski K, Lechowska-Mazur I, Krasowska D. Łuszczycy jako przewlekła choroba skóry w kontekście psychologicznym. *Nowa Med* 2006, 1: 14-19.
11. Radziwińska A, Berezicka A, Weber-Rajek M i wsp. Promieniowanie ultrafioletowe w leczeniu łuszczycy – przegląd badań. *J Edu Health Sport* 2015, 5(7): 553-567.
12. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005, 64(suppl 2): ii65-ii68.
13. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G i wsp. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II. Łuszczycyca umiarkowana do ciężkiej. *Prz Dermatol* 2014, 101: 455-472.
14. Al-Mutairi N, Nour T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: a randomized controlled prospective trial. *Expert Opin Biol Ther* 2014, 14(6): 749-756.
15. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2008, 88(5): 1242-1247.
16. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology. Part II. Melanoma, chronic urticaria and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71(6): 1053.e1-1053.e16.
17. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, et al. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA Dermatol* 2013, 149(7): 795-801.
18. Kharaeva Z, Gostova E, De Luca C, et al. Clinical and biochemical effects of coenzyme Q(10), vitamin E, and selenium supplementation to psoriasis patients. *Nutrition* 2009, 25(3): 295-302.
19. Hausteine UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000, 14(5): 382-388.
20. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, et al. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003, 41(11): 1392-1403.
21. Wu CY, Shieh JJ, Shen JL, et al. Association between antidiabetic drugs and psoriasis risk in diabetic patients: Results from a nationwide nested case-control study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2015, 72(1): 123-130.
22. Castaldo G, Galdo G, Rotondi Aufiero F, Cereda E. Very low-calorie ketogenic diet may allow restoring response to systemic therapy in relapsing plaque psoriasis. *Obes Res Clin Pract* 2016, 10(3): 348-352.
23. Guida B, Napoleone A, Trio R, et al. Energy-restricted, n-3 polyunsaturated fatty acids-rich diet improves the clinical response to immune-modulating drugs in obese patients with plaque-type psoriasis: a randomized control clinical trial. *Clin Nutr* 2014, 33(3): 399-405.
24. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol* 2015, 27(2): 127-133.
25. Smolik S, Węglarz L. Molekularne mechanizmy działania leków immunosupresyjnych. *Farm Prz Nauk* 2010, 2: 30-36.
26. Magina S, Santos J, Coroas A, et al. Salt sensitivity of blood pressure in patients with psoriasis on ciclosporin therapy. *Br J Dermatol* 2005, 152(4): 773-776.
27. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titz J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013, 496(7446): 518-522.
28. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* 2013, 496(7446): 513-517.
29. Wu Y, Chen X, Ge X, et al. Isoliquiritigenin prevents the progression of psoriasis-like symptoms by inhibiting NF-κB and proinflammatory cytokines. *J Mol Med* 2016, 94(2): 195-206.
30. Huang H, Shen E, Tang S, et al. Increased serum resistin levels correlate with psoriasis: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2015, 14: 44.
31. Said A, Weindl G. Regulation of Dendritic Cell Function in Inflammation. *J Immunol Res* 2015, 2015: 743169.
32. Nestle FO, Kaplan DH, Baker J. Psoriasis. *New Engl J Med* 2009, 361(5): 496-509.
33. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004, 43(3): 267-271.
34. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniem stawów). *Prz Dermatol* 2010, 97: 1-13.
35. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis* 2014, 73(6): 1157-1162.

36. Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J* 2006, 53(2): 189-195.
37. Zhu KJ, Zhang C, Li M, et al. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol* 2013, 38(5): 478-483.
38. You T, Nicklas BJ. Effects of exercise on adipokines and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2008, 8(1): 7-11.
39. Balato N, Megna M, Palmisano F, et al. Psoriasis and sport: a new ally? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29(3): 515-520.
40. Do YK, Lakhani N, Malhotra R, et al. Association between psoriasis and leisure-time physical activity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Dermatol* 2015, 42(2): 148-153.
41. Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, et al. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta* 2008, 394(1-2): 7-21.
42. Gerkowicz A, Pietrzak A, Nogalski A i wsp. Łuszczycza a osteoporoza. Łuszczycza a menopauza. Część 3. *Prz Menopauz* 2013, 2: 159-162.
43. Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J Invest Dermatol* 2009, 129(7): 1643-1649.
44. Shahriari M, Kerr PE, Slade K, Grant-Kels JE. Vitamin D and the skin. *Clin Dermatol* 2010, 28(6): 663-668.
45. Osmancevic A, Nilsen LT, Landin-Wilhelmsen K, et al. Effect of climate therapy at Gran Canaria on vitamin D production, blood glucose and lipids in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23(10): 1133-1140.
46. Suárez-Varela MM, Reguera-Leal P, Grant WB, et al. Vitamin D and Psoriasis Pathology in the Mediterranean Region, Valencia (Spain). *Int J Environ Res Public Health* 2014, 11(12): 12108-12117.
47. Merola JF, Han J, Li T, Qureshi AA. No association between vitamin D intake and incident psoriasis among US women. *Arch Dermatol Res* 2014, 306(3): 305-307.
48. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LCM, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol* 2013, 5(1): 222-234.
49. Gaál J, Lakos G, Szodoray P, et al. Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow-up pilot study. *Acta Derm Venereol* 2009, 89(2): 140-144.
50. Perez A, Raab R, Chen TC, et al. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996, 134(6): 1070-1078.
51. Ucak S, Ekmekci TR, Basat O, et al. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006, 20(5): 517-522.
52. Kumar P, Natarajan K, Shanmugam N. High glucose driven expression of pro-inflammatory cytokine and chemokine genes in lymphocytes: molecular mechanisms of IL-17 family gene expression. *Cell Signal* 2014, 26(3): 528-539.
53. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006, 296(14): 1735-1741.
54. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55(5): 829-835.
55. Holzer M, Wolf P, Curcic S, et al. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity. *J Lipid Res* 2012, 53(8): 1618-1624.
56. Serwin AB, Wąsowicz W, Gromadzińska J, Chodyncka B. Selenium status in psoriasis and its relationship with alcohol consumption. *Biol Trace Elem Res* 2002, 89: 127.
57. Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Czy dieta w łuszczycy ma znaczenie? *Prz Dermatol* 2014, 101: 319-326.
58. Millsop JW, Bhatia BK, Debbaneh M, et al. Diet and psoriasis, part III: Role of nutritional supplements. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71(3): 561-569.
59. Márquez Balbás G, Sánchez Regaña M, Umberto Millet P. Study on the use of omega-3 fatty acids as a therapeutic supplement in treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011, 4: 73-77.
60. Mayser P, Grimm H, Grimminger F. N-3 fatty acids in psoriasis. *Br J Nutr* 2002, 87(suppl 1): S77-S82.
61. Mayser P, Mrowietz U, Arenberger P, et al. Omega-3 fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998, 38(4): 539-547.
62. Barrea L, Macchia PE, Tarantino G, et al. Nutrition: a key environmental dietary factor in clinical severity and cardiometabolic risk in psoriatic male patients evaluated by 7-day food-frequency questionnaire. *J Trans Med* 2015, 13: 303.
63. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol* 2011, 147(4): 419-424.
64. Sako EY, Famenini S, Wu JJ. Bariatric surgery and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70(4): 774-779.
65. Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2013, 169(2): 266-282.
66. Barrea L, Balato N, Di Somma C, et al. Nutrition and psoriasis: is there any association between the severity of the disease and adherence to the Mediterranean diet? *J Transl Med* 2015, 13: 18.
67. Gerdes S, Dethlefs B, Personke Y, et al. Online weight-loss coaching for patients with psoriasis: results of a pilot study. *Br J Dermatol* 2016, 174(3): 674-676.
68. Upala S, Sanguankeo A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2015, 39(8): 1197-1202.
69. Qadim HH, Goforoushan F, Nejad SB, Goldust M. Studying the calcium serum level in patients suffering from psoriasis. *Pak J Biol Sci* 2013, 16(6): 291-294.